

⑤Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬公開 平成1年(1989)8月21日

C 07 C 141/12

7188-4H

A 61 K 31/70

ADY

C 07 H 15/256

Z-7417-4C審査請求 未請求 請求項の数 1 (全5頁)

⑭発明の名称 新規5環性トリテルペン系化合物

⑮特 願 昭63-31443

⑯出 願 昭63(1988)2月10日

⑰発 明 者 中 西 勤 大阪府寝屋川市成田東が丘37-3

⑱発 明 者 稲 田 昭 京都府八幡市西山足立13-6

⑲発 明 者 加 藤 敬 香 兵庫県西宮市甲陽園東山町7-36

⑳出 願 人 沢井製薬株式会社 大阪府大阪市旭区赤川1丁目4番25号

㉑代 理 人 弁理士 青 山 葆 外1名

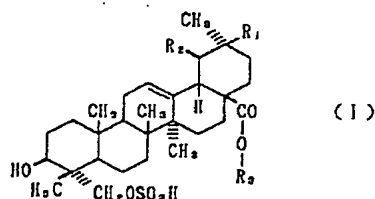
明 細 書

1. 発明の名称

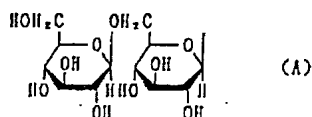
新規5環性トリテルペン系化合物

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



[式中、R₁は水素でR₂はメチルであるか、またはR₁はメチルでR₂は水素であり、R₃は水素または下式で示される基



を意味する]

で示される化合物またはその塩類。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

この発明は、新規な5環性トリテルペン系化合物に関するものである。

[従来の技術]

5環性トリテルペンは植物界に極めて広く分布し、遊離の形において、または糖類と結合したサポニンの形において存在する。サポニンの中には種々の生理活性を示すものが多いので、医薬の有効成分として、または新規な薬理活性を有する化合物を開発するためのモデル物質として、植物から抽出される新規なサポニンに常に関心がもたれている。

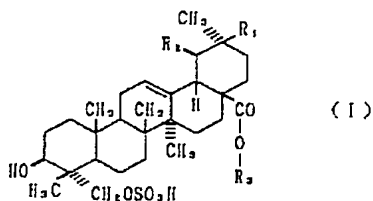
[発明の記載]

この発明者は、種々の植物に含まれるサポニンについて研究を重ねた結果、オミナエシ科オミナエシ属(*Patrinia*)に属する植物が新規な5環性トリテルペン系サポニンを含有すること、上記サポニンが薬理活性を示すこと、および上記サポニンから新規な5環トリテルペン化合物がアグリコ

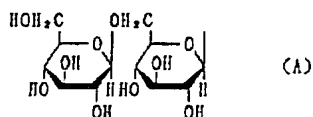
ンとして得られることを見出し、この発明を完成したものである。

〔発明の概要〕

この発明は、一般式



〔式中、 R_1 は水素で R_2 はメチルであるか、または R_1 はメチルで R_2 は水素であり、 R_3 は水素または下式で示される基



を意味する]

で示される化合物またはその塩類を提供するものである。

II

(c) $R_1 = H$, $R_2 = CH_3$, $R_3 = H$

2,3-ヒドロキシウルソール酸・2,3-硫酸エステル

(d) $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$, $R_3 = H$

ヘデラゲニン・2,3-硫酸エステル

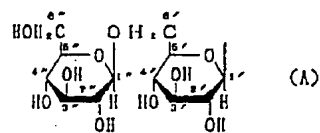
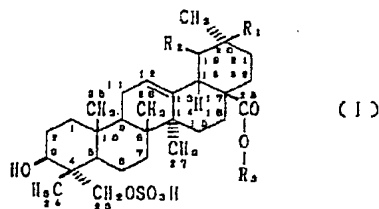
上記化合物の塩類としては、アルカリ金属(例えばナトリウム、カリウム等)との塩、アルカリ土類金属(例えばカルシウム、マグネシウム等)との塩、アンモニウム塩のような無機塩基との塩、およびトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トメタミン塩、アミノ酸(例えばリジン、アルギニン等)との塩のような有機塩基との塩が含まれる。好ましいのは、上に例示したような非毒性塩、すなわち医薬として許容される塩である。

上記化合物は、次のようにして製造される。

化合物(a)および(b)は、植物から直接抽出される。すなわち、オミナエシ属に属する上記化合物

〔詳細な説明〕

上記の式(I)で示される化合物の構造式上の位置には、下記の通り番号がつけられる。



上記式(I)には、次の4種の化合物が含まれる。

(a) $R_1 = H$, $R_2 = CH_3$, $R_3 = A$

スルファパトリノシド(Sulfapatrinoside)

I

(b) $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$, $R_3 = A$

スルファパトリノシド(Sulfapatrinoside)

含有植物、好ましくはオミナエシ(*Patrinia scabiosaeifolia* Fischer)の適当な部分、例えば種子を、上記化合物を溶解し得る溶媒、例えば親水性有機溶媒(メタノール、エタノール等の低級アルコール等)または含水溶媒を用いて適宜加温しながら抽出し、抽出液を濃縮、フラクション化(例えば非溶媒の添加)、クロマトグラフィー処理等の分離手段に付すことにより、(a)または(b)の実質的な純品、または(a)および(b)の混合物として得られる。

化合物(c)および(d)は、化合物(a)または(b)を、適当な酵素、例えばプロテアーゼで、好ましくは酸性媒質中において加温処理することにより得られる。反応生成物は、酸性トリテルペン類を分離する常法にしたがって分離採取される。

上記各化合物の塩類は、化合物を塩基で処理するか、塩基との塩の形の酸性イオン交換樹脂で処理するか、または化合物の塩を別の塩基で処理することにより得られる。

上記化合物は、抗エイズウイルス(HIV)作用

を有し、医薬原料として有用である。

〔実施例〕

以下、実施例によりこの発明を詳細に説明する

実施例1

(化合物(a)および(b)の製造)

オミナエシ(*Patrinia scabiosaefolia* Fischer)の種子(178g)を粉砕し、メタノール(600ml)で2週間冷浸した。冷浸をさらに2回繰り返して1.8リットルの抽出液を得、これを濃縮してエキス(21.7g)を得た。

上記エキス(21.7g)をエーテル(200ml)で洗浄し、エーテル不溶部をさらに酢酸エチル(300ml)で洗浄して、不溶部として配糖体混合物(11.25g)を得た。

配糖体混合物(8g)を、シリカゲルカラム(メルク、230-400メッシュ、300g)を用いて吸着させ、クロロホルム:メタノール:水(65:35:10)の下層を溶出溶媒に用いて順次溶出した。溶出液を12個のフラクションに分画し、フラクション10から化合物(a)および(b)の混合物(1.

57g)を得た。混合物の一部(0.5g)を高速液体クロマトグラフィー〔カラム: μ -ボンダパック C₁₈、ウオーターズ、セミ分取用、溶出溶媒=メタノール:水(1:1)、R1検出〕に付して精製し(第1図参照)、化合物(a)(144mg)、化合物(b)(155mg)および両者の混合物(101mg)を得た。得られた各化合物の特性は次の通りである。

化合物(a)	化合物(b)
mp 239-242°C (17/-M)	mp 242-244°C (17/-M)
$[\alpha]_D^{20} +19.2^\circ$ (c=0.33, エタノール)	$[\alpha]_D^{20} +25.3^\circ$ (c=0.39, エタノール)
IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2900, 1720, 1220, 1060, 1020, 825	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2900, 1720, 1240, 1050, 825
高感度FAB MS m/z(%)	高感度FAB MS m/z(%)
897($\text{M}^- + \text{Na-H}$, 3)	897($\text{M}^- + \text{Na-H}$, 9)
875($[\text{M}^- (\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_{17}\text{S})-\text{H}$, 22]	875($[\text{M}^- (\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_{17}\text{S})-\text{H}$, 47]
713(875-162, 2)	713(875-162, 1)
551(713-162, 9)	551(713-162, 10)
507(50)	507(9)
297(100)	297(100)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, δ , d_2 - t -リジン)	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, δ , d_2 - t -リジン)
0.87, 0.92, 0.99, 1.13	0.85(6H, s), 0.87, 0.90, 1.04, 1.10
(各3H, s, 4x 24, 25, 26, 27位のMe)	(各3H, s, 6x 24, 25, 26, 27位のMe並びに20位結合Me, およびR ₁ のMe)
0.85(d, J=6.4), 0.93(d, J=6.4)	
(各3H, 2x 20位結合Me, およびR ₂ のMe)	
2.49(1H, d, J=11.6, 18-H)	3.13(1H, dd, J=10.1, 3.5, 18-H)
4.25(1H, d, J=10.7) 23-H, 4.73(1H, d, J=10.7)	4.20(1H, d, J=10.3) 23-H, 4.67(1H, d, J=10.3)
5.41(1H, m, 12-H)	5.39(1H, m, 12-H)
5.04(1H, d, J=7.9, 1'-H)	4.95(1H, d, J=7.8, 1'-H)
6.18(1H, d, J=7.9, 1'-H)	6.14(1H, d, J=8.2, 1'-H)

特開平1-207262 (4)

 ^{13}C -NMR (100MHz, d_6 -D₂O-ピリジン)

位置	化合物(a)	化合物(b)
1	38.84	38.86
2	26.98	26.98
3	71.62	71.58
4	42.50	42.89
5	47.70	48.00
6	18.38	18.42
7	33.16	32.59
8	40.12	39.90
9	47.92	47.90
10	36.85	37.27
11	23.63	23.41
12	125.89	122.73
13	138.61	144.40
14	42.87	42.12
15	28.68	28.18
16	24.63	23.72
17	48.48	47.06
18	53.29	41.66
19	39.32	46.21
20	39.10	30.74
21	30.82	33.98
22	37.16	32.75
23	70.12	70.26

24	12.95	12.97
25	16.44	16.26
26	17.32	17.58
27	23.68	26.12
28	176.46	176.68
29	17.76	33.07
30	21.21	23.72
1'-C	95.72	95.76
2'-C	73.79	73.85
3'-C	78.36	78.35
4'-C	71.20	71.07
5'-C	77.89	77.94
6'-C	69.70	69.53
1"-C	105.25	105.21
2"-C	75.20	75.16
3"-C	78.71	78.73
4"-C	71.62	71.71
5"-C	78.46	78.44
6"-C	62.69	62.64

実施例2

(酵素分解による化合物(c)の製造)

化合物(a)(40mg)をクエン酸緩衝液(pH=4.0)に溶解し、プロテアーゼ(タイプXIII、アスペルギルス・サイトイ(*Aspergillus saitoi*)から得たもの)(500mg)を加え、37℃で48時間インキュベートする。反応液を水にあげ、n-ブタノールで抽出し、抽出液を濃縮後、精製し23-ヒドロキシウルソール酸・23-硫酸エステル(無定形粉末、14mg)を得た。

 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +49.0^{\circ} (c=0.14, \text{MeOH})$
 $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}: 1690, 1240, 830$

実施例3

(酵素分解による化合物(d)の製造)

化合物(b)(40mg)を用い実施例2と同様に操作し、ヘデラゲニン・23-硫酸エステル(無定形粉末、13mg)を得た。

 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +54.5^{\circ} (c=0.26, \text{MeOH})$
 $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}: 1690, 1240, 830$

参考例1

(化合物(a)の酸加水分解)

化合物(a)(30mg)を10%硫酸:エタノール(1:2)(15ml)に溶解し、5時間加熱還流後反応液を氷水中にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、残留物をメタノールから再結晶して、23-ヒドロキシウルソール酸(8mg)を得た。また、水層をイオン交換樹脂で中和し、濃縮残渣をP.P.C(展開溶媒=イソプロパノール:n-ブタノール:水=7:1:2、アニリン水素フタル酸で発色)およびGLC(TMS化糖として同定、カラム:1.5%SE-52/クロモソルブW、3mm×2m、カラム温度180℃)でグルコースを確認した。

参考例2

(化合物(b)の酸加水分解)

化合物(b)(30mg)を用いて参考例1と同様に操作し、ヘデラゲニン(8mg)と、グルコースを確認し

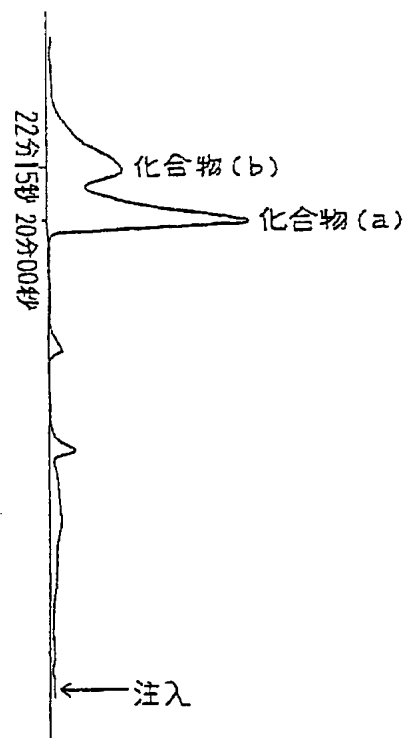
た。

4. 図面の簡単な説明

第1図は、実施例1で得られたフラクション10の高速液体クロマトグラフィー結果を示すグラフである。

特許出願人 沢井製薬株式会社

代理人 弁理士 青山 葆 (ほか1名)



第1図